

## ⑫ 公開特許公報(A) 平3-128332

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>A 61 K 45/00  
9/08  
31/415  
31/505

識別記号

ABT  
V  
ABL  
ABU

庁内整理番号

9051-4C  
7624-4C  
7475-4C  
7252-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月31日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑮ 発明の名称  $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤

⑯ 特 願 平2-183509

⑰ 出 願 平2(1990)7月11日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)7月12日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-179817

㉑ 発 明 者 森 田 隆 和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8号 北桜塚パークハイム302号

㉒ 発 明 者 三 田 四 郎 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号

㉓ 発 明 者 疋 田 光 史 大阪府高槻市玉川2丁目9番305号

㉔ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

㉕ 出 願 人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

㉖ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

 $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 血管収縮作用を有する薬物を配合すること  
を特徴とする $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤。
- (2)  $\alpha_1$ -ブロッカーが、ブナゾシン、ブラゾシン、モキシシリト、クラビジル、コリナシン、モトラゾシン、ドキサゾシン、トリマジンまたはそれらの医薬として許容できる塩から選択された一つまたは二つ以上である請求項1記載の $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤。
- (3) 医薬として許容できる塩が塩酸塩である請求項2記載の $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤。
- (4)  $\alpha_1$ -ブロッカーが、塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシンまたは塩酸コリナシンである請求項1記載の $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤。

## 3. 発明の詳細を説明

「産業上の利用分野」

本発明は血管収縮作用を有する薬物を配合す

ることにより、眼の結膜充血を防止した $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤を提供するものである。

「従来技術」

$\alpha_1$ -ブロッカーは血管拡張作用を有し、血圧降下剤として有用である事が知られており、その血管拡張作用に基づき眼圧を下げる効果がある事が報告されている。眼科領域に応用した1例として角膜透過性を高めた塩酸ブナゾシンの点眼剤が特開昭63-301822号に記載されている。

「発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段」

$\alpha_1$ -ブロッカーは低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点があった。

そこで、本発明者らはこの問題について鋭意検討した結果、血管収縮剤を配合することにより眼の結膜充血が防止できることを見出した。

「発明の開示」

本発明は血管収縮作用を有する薬物を配合する

ことにより、眼の結膜充血を防止した $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤に関するものである。

本発明における $\alpha_1$ -ブロッカーの例としてブナゾン、ブラゾシン、モキシシリト、ウラビジル、コリナシン、チラゾン、ドキサゾン、トリマゾンなどが挙げられ、それらは塩酸塩等の医薬品として許容できる塩の形になつていてもよい。

本発明における血管収縮作用を有する薬物の代表例としては塩酸ナフゾリン、硝酸ナフゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸フェニレフリンなどの $\alpha$ -アドレナリクスが挙げられる。

$\alpha_1$ -ブロッカーは血管拡張作用を有し、血圧降下剤として有用である事が知られており、その血管拡張作用に基づき眼圧を下げる効果がある事が報告されている。眼科領域に応用した1例として角膜透過性を高めた塩酸ブナゾシンの点眼剤が特開昭63-301822号に記載されている。

$\alpha_1$ -ブロッカーは低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点があ

つた。

そこで、本発明者はこの問題を解決するために、血管収縮作用を有する $\alpha$ -アドレナリクスを配合することを検討した。本発明点眼剤の主薬は $\alpha_1$ -ブロッカーであり、その主作用たる $\alpha_1$ -ブロッカー作用とは相反する作用である $\alpha$ -アドレナリクス作用を有する薬物は薬理学的に配合禁忌と考えられており、 $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤に $\alpha$ -アドレナリクスを配合することは困難と思われたが、本発明者らが鋭意検討した結果、以下に述べるように眼圧下降作用にはほとんど影響がなく充血を防止できることを見出した。 $\alpha_1$ -ブロッカーの代表例として塩酸ブナゾシン、塩酸ブラゾシン、塩酸コリナシンの3つを用いて実験を行なつた。詳細なデータについては薬理試験の項で示すが、 $\alpha_1$ -ブロッカー点眼液はウサギを用いた実験で、その濃度が0.005~0.1%と低濃度でも眼圧下降作用を有しており、その効果は濃度に依存していた。

人とウサギでは薬物による眼圧下降作用に大きな差は認められないが、充血に対する眼の感受性

に差があるため、充血の出現割合が全く異なる。人の場合は低濃度でも充血しやすいが、ウサギの場合には非常に充血が出現しにくく、ウサギを用いて充血防止の実験をするには人に対するよりもはるかに高濃度の点眼液を用いて実験する必要がある。本願の実験では充血防止の評価ができる濃度として、1% $\alpha_1$ -ブロッカー点眼液を用いた。また、血管収縮剤の代表例として用いた塩酸ナフゾリンや塩酸テトラヒドロゾリンについても、 $\alpha_1$ -ブロッカーの濃度に比例して高い濃度のものを用いて実験を行なつた。

その結果、 $\alpha_1$ -ブロッカーのみの点眼剤では充血が認められたが、血管収縮剤配合のものではどちらも明らかに充血が防止できた。また、血管収縮剤を配合しても $\alpha_1$ -ブロッカーの眼圧下降作用には実質上影響が認められなかつた。このことから、血管収縮剤の配合により眼の充血を防止できる優れた $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤が得られることが明らかとなつた。

本発明における $\alpha_1$ -ブロッカーの濃度は薬物に

よつても異なるが、眼圧下降作用を有する濃度であればよく特に制限されないうえ通常0.001~1.0%であり、例えば塩酸ブナゾシンの場合には好ましくは0.005~0.5%である。

また、配合される血管収縮剤の濃度は眼の結膜充血を防止できる濃度であればよく、特に制限はない。実際には $\alpha_1$ -ブロッカーと血管収縮剤の種類によつて決められ、例えば塩酸ブナゾシン点眼剤の場合には塩酸もしくは硝酸ナフゾリンでは0.0003~0.003%、塩酸テトラヒドロゾリンでは0.005~0.05%、塩酸フェニレフリンでは0.01~0.1%が好ましい。

本発明点眼剤は、 $\alpha_1$ -ブロッカー、血管収縮剤の他に点眼剤として通常用いられる添加剤を必要に応じて加えればよい。添加剤の例としては塩化ナトリウム、塩化カリウム、濃グリセリン、D-マンニトールなどの増強剤、リン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、イブシロシアンカブロン酸などの緩衝剤、エドト酸ナトリウムなどの安定化剤、パラオキサン安息香酸エステルや塩化ベンザル

コニウムなどの防腐剤、塩酸や水酸化ナトリウムなどのpH調整剤などが挙げられる。本発明点眼剤のpHは点眼剤として許容されるものであればよく、4.5～8.0の範囲が好ましい。

以下に実施例を示す。

〔実施例〕

実施例1

処方1 100ml

塩酸ブナゾシン	0.1g
塩酸ナファゾリン	0.003g
ホウ酸	1.4g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

製法

滅菌精製水80mlに塩酸ブナゾシン、塩酸ナファゾリン、ホウ酸、塩化ベンザルコニウムを加え溶解する。これに水酸化ナトリウムを加えpHを6.0に調整する。滅菌精製水を加え全量を100mlとする。

塩化ベンザルコニウム	0.005g
リン酸水素ナトリウム	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方5 100ml

塩酸ブナゾシン	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方6 100ml

塩酸ブナゾシン	0.05g
塩酸テトラヒドロゾリン	0.03g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方7 100ml

塩酸コリナンシン	0.1g
----------	------

同様の方法で以下の処方の点眼剤を調製した。

処方2 100ml

塩酸ブナゾシン	0.01g
塩酸テトラヒドロゾリン	0.03g
ホウ酸	1.4g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方3 100ml

塩酸ブナゾシン	0.005g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方4 100ml

塩酸ブナゾシン	0.05g
塩酸フェニレフリン	0.05g
漢グリセリン	1.4g
D-マンニトール	1.0g

塩酸テトラヒドロゾリン	0.03g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方8 100ml

塩酸モキシシクリト	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

処方9 100ml

クラビジル	0.05g
塩酸ナファゾリン	0.001g
塩化ナトリウム	0.9g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
希塩酸または水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	適量

〔薬理試験〕

$\alpha_1$ -ブロッカーの代表例として塩酸ナゾリン、塩酸ブラゾリン、塩酸コリナジンの3つを用いた実験を行なった。

$\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤の眼圧下降作用を確認するため、ウサギを用い、日内変動による眼圧上昇時に点眼してその作用を調べた。点眼剤はホウ酸緩衝液 (pH 6.0) に  $\alpha_1$ -ブロッカーを溶解したものを用い、点眼2時間後の眼圧下降を表1に示した。

表 1

薬 剤	眼 圧 下 降 度
0.005%塩酸ナゾリン	2.9mmHg
0.025%塩酸ナゾリン	4.2mmHg
0.1%塩酸ナゾリン	5.7mmHg
0.025%塩酸ブラゾリン	3.2mmHg
0.025%塩酸コリナジン	1.4mmHg
0.1%塩酸コリナジン	2.4mmHg

表1に示すように  $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤は0.005%~0.1%の低濃度でも有効であり、その

効果は濃度に依存していることを確認した。

次に、血管収縮剤による眼の充血の防止を調べる実験を行なった。

点眼による眼の充血を判定する一般的な方法としてはウサギを用いた改良Draize法による前眼部の刺激症状観察がある(現代の臨床 4, 277 (1970))。

そこで、血管収縮剤の効果を調べるため、その代表例として塩酸ナファゾリンもしくは塩酸テトラヒドロゾリンを配合したものを用い、 $\alpha_1$ -ブロッカー単独のものとの比較を行なった。

点眼剤はホウ酸緩衝液 (pH 6.0) に  $\alpha_1$ -ブロッカーと血管収縮剤を溶解したものを用いた。尚、対照として、各々の1%  $\alpha_1$ -ブロッカー点眼剤を用いた。

(実験方法)

ウサギに5分間隔で点眼剤を4回点眼し、30分後に下記のスコアに従いウサギの充血を調べた。

#### スコア

充血なし ————— 0  
 角膜周囲の血管のやや拡張せる程度 ——— 0.5  
 さらに著明な血管拡張をきたした場合 ——— 1  
 眼瞼縁に向つて走る血管の拡張が著明な場合、  
 もしくは著しい赤色を著した場合 ——— 2  
 (結果)

結果を表2に示した。

表 2

	スコア
対照 1 (1%塩酸ナゾリンのみ)	1.0
1%塩酸ナゾリン + 0.03%塩酸ナファゾリン	0
1%塩酸ナゾリン + 0.5%塩酸テトラヒドロゾリン	0
対照 2 (1%塩酸ブラゾリンのみ)	1.0
1%塩酸ブラゾリン + 0.5%塩酸テトラヒドロゾリン	0
対照 3 (1%塩酸コリナジンのみ)	1.0
1%塩酸コリナジン + 0.5%塩酸テトラヒドロゾリン	0

表2に示すように1%  $\alpha_1$ -ブロッカーを点眼したものには充血が認められたが、血管収縮剤を配合したものでは充血が生じなかつた。

#### 「発明の効果」

$\alpha_1$ -ブロッカーは低濃度でも眼圧を下げる優れた薬剤であるが、血管拡張作用があるため点眼剤として用いると眼結膜が充血するという欠点があった。本発明は  $\alpha_1$ -ブロッカーを含有する点眼剤に血管収縮作用を有する薬物を配合することにより、眼の結膜充血を防止できるという優れた効果を示すものである。

出 願 人 エーザイ株式会社

参天製薬株式会社

代理人 滝 川 敏 雄